

THESIS

MUNICH

1966

ENZYMATISCHE HARNSÄUREBESTIMMUNGEN  
IM HARN UND PLASMA VON URATSTEINTRÄGERN

Michael Lührs

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.



ENZYMATISCHE HARNSÄUREBESTIMMUNGEN  
IM HARN UND PLASMA VON URATSTEINTRÄGERN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfasst und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Michael Lührs  
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| Berichterstatter:    | Prof. Dr. N. ZÖLLNER |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. W. SEITZ   |
| Dekan:               | Prof. Dr. R. ZENKER  |

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1966

M E I N E N   E L T E R N   G E W I D M E T



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40154016\\_0110](https://archive.org/details/IA40154016_0110)

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. TEIL: PROBLEMSTELLUNG                                                                                                                        | 9  |
| I. Die Plasmaharnsäurekonzentration beim Uratsteinleiden                                                                                        | 9  |
| II. Die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin beim Uratsteinleiden                                                                           | 10 |
| 2. TEIL: METHODIK                                                                                                                               | 10 |
| I. Die Harnsäurebestimmung im Serum und Tagesurin mittels einer Modifikation nach ZÖLLNER der enzymatischen spektrophotometrischen Methode      | 10 |
| II. Beziehungen zwischen den mit der enzymatischen und den mittels der kolorimetrischen Reduktionsmethode nach FOLIN bestimmten Harnsäurewerten | 11 |
| III. Prüfung des 24-Stunden-Urins auf seine Vollständigkeit durch die Kreatininbestimmung                                                       | 11 |
| IV. pH-Wertbestimmungen im 24-Stunden-Urin                                                                                                      | 11 |
| V. Erläuterungen zu unserem Patientengut, der "Paarversuch"                                                                                     | 12 |
| VI. Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse                                                                                              | 12 |
| 3. TEIL: ERGEBNISSE                                                                                                                             | 13 |
| I. Die Serumharnsäurekonzentration                                                                                                              | 13 |
| 1) bei Uratsteinträgern                                                                                                                         | 13 |
| 2) bei Normalpersonen                                                                                                                           | 13 |
| 3) Beurteilung und statistische Auswertung der Ergebnisse                                                                                       | 13 |
| II. Die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin                                                                                                | 14 |
| 1) bei Normalpersonen                                                                                                                           | 14 |

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2) bei Uratsteinträgern                                                                                                                                        | 14 |
| 3) Beurteilung und statistische Auswertung der Ergebnisse                                                                                                      | 14 |
| III. pH-Werte bei Uratsteinträgern und Normalpersonen                                                                                                          | 14 |
| IV. Beziehungen zwischen Harnsäurekonzentration im Serum und Tagesurin, Harnsäureausscheidung und pH-Wert im Tagesurin bei Uratsteinträgern und Normalpersonen | 15 |
| 4. TEIL: DISKUSSION                                                                                                                                            | 15 |
| I. Hyperuricämie, Hyperuricurie und pH-Wert im 24-Stunden-Urin bei Uratsteinträgern                                                                            | 15 |
| II. Abhängigkeit der Serum- von der Urinharnsäure                                                                                                              | 16 |
| 1) bei Normalpersonen und nichtgichtigen Uratsteinträgern                                                                                                      | 16 |
| 2) bei Gichtikern und gichtigen Uratsteinträgern                                                                                                               | 16 |
| III. Diskussion der Ursache von Hyperuricämie und Hyperuricurie                                                                                                | 16 |
| IV. Tatsachen, die für die Beteiligung der distalen Nierentubuli bei der Harnsäurelithogenese sprechen                                                         | 17 |
| 1) der pH-Wert                                                                                                                                                 | 17 |
| 2) die pathologisch-anatomischen Befunde von Staemmler                                                                                                         | 17 |
| 3) der Harnsäureinfarkt                                                                                                                                        | 17 |
| 4) die konservative Uratsteinterapie                                                                                                                           | 18 |
| 5) die Hypercalcurie als Vergleichsbeispiel                                                                                                                    | 18 |
| V. Erhöhte Harnsäuresekretion der distalen Nierentubuli als diskutierbare Ursache der Uratsteinbildung                                                         | 18 |
| VI. Atsmons Theorie der Uratlithogenese bei normuricämischen und normuricurischen Harnsäuresteinträgern                                                        | 18 |
| 5. TEIL: ZUSAMMENFASSUNG                                                                                                                                       | 19 |
| 6. TEIL: LITERATURVERZEICHNIS                                                                                                                                  | 21 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 7. TEIL: ANHANG | 25 |
| I. Tabellen     | 25 |
| II. Abbildungen | 33 |



Zwei Krankheiten, in deren Pathogenese der aus den alimentären und körpereigenen Nucleoproteiden stammenden oder aus einfachen Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen synthetisierten Harnsäure eine führende Rolle eingeräumt werden muss, die Arthritis urica und das Uratsteineiden, sind seit einigen Jahren im Steigen begriffen. Beide waren durch die eiweiss- und purinarne Nahrung der Kriege- und Nachkriegsjahre ausgesprochen selten geworden.

Der Anteil der Harnsäuresteine an der Harnsteinkrankheit ist in den einzelnen Ländern recht unterschiedlich. Er beträgt zur Zeit in Deutschland nach JUNG (1) zwischen 5,2 und 18 %. Doch werden Uratsteine häufig übersehen, was durch ihre relativ schwierige Röntgendiagnostik und den häufigen, durch rundliche, platte Form und mässige Grösse bedingten Spontanabgang zu erklären ist.

Aus den, von TAUPITZ (2) angeführten, für die Uratsteingenesse ausschlaggebenden Mechanismen,  
Vermehrung der Harnsäure in Blut und Urin,  
Verminderung des Urinvolumens,  
Absinken des Urin-pHs und  
einem sogenannten renalen Faktor  
befassten wir uns mit dem ersten ausführlicher, da über ihn die Ansichten in der Literatur am stärksten variieren.

Bei der "idiopathischen Harnsäurelithiasis" nach ATSMON und Mitarbeitern (3), einer familiären Disposition zur Steinbildung ohne gleichzeitig bestehende Hyperuricämie mit ihrer Manifestation, der Gicht, stellen ABRAMI, LICHTWITZ, COSTE und DELBARRE (4), COTTET (5), KEYSER (6) und GREENE (7) eine Hyperuricämie in Abrede.

Die Angaben über die prozentuale Beteiligung einer Erhöhung der Serumharnsäure schwanken in der Literatur. Das liegt vielfach an den unterschiedlichen, meist unzulänglichen, weil unspezifischen Harnsäurebestimmungsmethoden und der Abhängigkeit des Harnsäurewertes in den Körperflüssigkeiten von zahlreichen, bisher oft nicht beachteten Faktoren, worauf später noch eingegangen wird.

Die höchsten Prozentzahlen geben MUELLNER und SEARS (8) mit 33,3 %, MATES und KRIZEK (9) mit 33 % sowie HENNEMAN und Mitarbeiter (10, 11) mit 28,6 % an. Andere Autoren sprechen von etwas niedrigeren Zahlen, so ARMSTRONG und GREENE (12) von 21 %, ZÖLLNER (13) von 20 %; ATSMON beschreibt in seinen verschiedenen Publikationen Werte zwischen 10 % (14) und 16,7 % (15).

Unklarheit besteht auch über die Frage der Hyperuricurie bei idiopathischen Uratsteinträgern.

SÉRANE, LEDERER, SUBY, ALLEN (16), THANNHAUSER (17), GUTMAN (18) und SORRENTINO (19) halten eine gesteigerte Harnsäureausscheidung im Urin für einen wesentlichen lithogenen Faktor. Sie können dabei auf einen ähnlichen Fall, die idiopathische Hypercalcurie, einer Ursache des Calciumsteines, verweisen.

COTTET (5), HENNEMANN (10, 11) und ATSMON (14, 16) lehnen eine Hyperuricurie bei der Uratsteinkrankheit ab. Genaue prozentuale Angaben über die Beteiligung von vermehrter Urinharnsäure am Uratsteinleiden fehlen überhaupt in der Literatur.

## METHODIK

Die Harnsäure im Plasma und Urin wurde mittels einer einfachen Modifikation nach ZÖLLNER (20) der enzymatischen spektrophotometrischen Methode bestimmt. Wenn Harnsäure durch das Enzym Uricase in Allantoin übergeführt wird, verschwindet die Absorptionsbande bei 293 m $\mu$ . Dieser photometrisch ablesbare Extinktionsabfall beträgt bei verwendeten Glycinpuffer 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von 1  $\mu$ g/ml und eine Quarzkuvettenschichtdicke von 10 mm. Der Normalwert beträgt im Serum für Männer 2,65 bis 6,80 mg% mit einem Mittelwert von 4,86 mg% und für Frauen 2,0 bis 6,35 mg% mit einem Mittelwert von 4,05 mg% (20). Angaben über die Urinharnsäurewerte mit dieser Methode fehlen noch. ZÖLLNER (21) und EGGSTEIN (22) haben bei der Serumharnsäure keine Korrelation zwischen der enzymatischen und der noch häufig angewandten kolorimetrischen Reduktionsmethode mit Phosphorwolframe-

säure nach FOLIN festgestellt. ZÖLLNER (21), WYNGAARDEN (23), NUGENT und TYLER (24) meinen zwar, dass die Uricase-Methode eher höhere Werte als die älteren Bestimmungsmethoden ergibt, ATSMON (25) behauptet aber das Gegenteil.

Ein interessanter Nebebefund bei unseren Harnsäurebestimmungen sei vorweggenommen: Die enzymatische Methode nach ZÖLLNER ergibt im Gegensatz zur kolorimetrischen Reduktionsmethode mit Phosphorwolframsäure nach FOLIN (26) für die Harnsäure im Plasma stets höhere Werte (Tab.3), wobei eine gewisse Abhängigkeit beider Methoden augenfällig ist (Abb.3). Die Serumharnsäure wurde bei den mit verschiedenen Techniken untersuchten Uratsteinträgern jedoch nicht an derselben Blutprobe bestimmt.

Bei der Urinharnsäure gleichen sich nach ZÖLLNER (27) -im Gegensatz zu EGGSTEIN (22)- die mit verschiedenen Methoden erhaltenen Werte. Die Angaben über Normalwerte in der Literatur schwanken so sehr (Tab.1), dass wir Harnsäurebestimmungen im 24-Stunden-Urin an geeigneten Versuchspersonen durchführen mussten, um Normalwerte mit der enzymatischen Methode nach ZÖLLNER zu erhalten.

Um einen wirklich präzisen 24-Stunden-Harn zur quantitativen Analyse zu erhalten, haben wir seine Vollständigkeit durch die Kreatininbestimmung geprüft. Die Kreatininausscheidung in der Tagesharnmenge ist für einen Menschen einigermaßen konstant (Abb.1), fast nur von Körpergewicht und Muskelmasse abhängig, im wesentlichen nur bei Muskelatrophie vermehrt, bei Urämie und Dystrophia musculorum progressiva ERB vermindert. Wir untersuchten jeden 24-Stunden-Urin auf seine Vollständigkeit mit einer, an unserer Klinik eingeführten Modifikation der Methode von POPPER, MANDEL und MAYER (36). Wir wählten diese Abwandlung der JAFFÉschen Farbreaktion von Kreatinin mit Natriumpikrat, weil sie gegenüber der von BONSNES und TAUSSKY (37), in der Abänderung nach BROD und SIROTA (38), auf Grund der neuesten Untersuchungen von SCHIRMEISTER und Mitarbeitern (39), analytisch einfacher, schneller durchführbar ist, Farbkonstanz in den Harnlösungen nach 20 Minuten erreicht und die sogenannten Nicht-Kreatinin-Chromogene wie Glucose, Aceton, Acetessigsäure und Brenztraubensäure (40) weniger erfasst.

Die pH-Bestimmungen im 24-Stunden-Urin wurden mit Spezial-Indikatorpapier "MERCK" durchgeführt. Ein Normalharn zeigt bei gemischter Kost drei Alkalischübe zwei bis drei Stunden nach den Mahlzeiten und weist während der Nacht gegenüber dem Tagesurin stets eine erhöhte Acidität auf. Mit zuneh-

menndem Alter und bei Anwesenheit von Coli-Bakterien, die besonders häufig im Urätikerharn nachgewiesen werden, ist der Urin meist noch saurer. ELLIOT und Mitarbeiter (41) geben für Normalpersonen einen durchschnittlichen pH-Wert von 5,85, HENDERSON und PALMER (42) von 5,98 und MASLOW (43) von 6,02 an. Die Literaturangaben über den sauren Harn der Uratsteinträger stimmen überein (44). So berichtet HENNEMAN (10) über Werte von 4,4 bis 5,1, FRANK und Mitarbeiter (45) von 4,6 bis 5,5 und COTTET (46) von 5,3 bis 5,5. ATSMON (47) weist darauf hin, dass ein Morgenurin-pH von 5,0 oder darunter auf eine Harnsäurelithiasis hindeutet.

Die Harnsäure wird durch den Eiweiss- und Puringehalt der Nahrung sowie eine grosse Anzahl endogener Faktoren, Hormone, Krankheiten und Pharmazutikis in den Körperflüssigkeiten messbar verändert. ATSMON (48) gibt darüber eine Übersicht mit einem Literaturverzeichnis, das jede spezielle Orientierung ermöglicht. Bei den meisten quantitativen Harnsäurebestimmungen anderer Autoren wird bei den Testpersonen eine Diät mit niedrigem, konstanten Eiweiss- und Puringehalt wie zum Beispiel bei der Technik nach SCHAUB (49) eingehalten. Diese Methode berücksichtigt aber nur die exogene Uratquote relativ hinreichend, nicht aber die anderen, zum Teil sehr wesentlichen, bei ATSMON (48) geschilderten Fehlerquellen, insbesondere Nierenschädigungen im Sinne einer Insuffizienz. Deshalb wendeten wir bei unseren Harnsäure- im Serum und 24-Stunden-Urin, Kreatinin- und pH-Bestimmungen den Paarversuch an. Jedem Uratsteinträger ist eine nur zu ihm passende Kontrollperson 1) zugeordnet. Das aus Harnsäuresteinträger und dazugehöriger Normalperson bestehende Paar bekam auf der Station die gleiche Kost, war annähernd gleichen Alters, Gewichts und desselben Geschlechts. Um alimentäre und andere Einflüsse auszuschalten, wurden beide Personengruppen genauestens ausgewählt. Sie mussten ohne Therapie oder Krankheit leben, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen den Harnsäurespiegel im Blut und Urin nach dem augenblicklichen Stand der Literatur beeinflussen können.

Bei der statistischen Beurteilung unserer Ergebnisse benutzten wir Formeln und Tabellen für Standarddeviation, mittleren Fehler des Mittelwerts, t-Verteilung bei Kleinstichproben und Paartest für Mittel- und Einzelwertsdifferenzen, die sich bei BORNSCHEIN (50) finden.

-----  
1) Für die freundliche Gewährung von Untersuchungen an einigen Patienten des Urologischen Krankenhauses München (Chefarzt: Prof. Dr. F. May) sind wir Herrn Prof. Dr. F. May zu Dank verpflichtet.

## ERGEBNISSE

Aus den Tabellen 2 bis 5 und Abbildungen 2 bis 5 sind unsere wichtigsten Versuchsergebnisse ersichtlich.

Die Harnsäurekonzentration im Serum (Tab.3, 5a und Abb.2) betrug bei 12 männlichen Uratsteinträgern ohne gleichzeitig bestehende Gicht 5,438 mg% mit einer Standarddeviation von 1,56 und einem mittleren Fehler des Mittelwertes von 0,451 mg%. Die unter den oben beschriebenen Bedingungen ausgewählten, dazugehörigen männlichen 12 Vergleichspersonen zeigten einen Serumharnsäurewert von 4,779 mg% mit einer Standardabweichung von 1,281 und einer Standardabweichung des Mittelwerts von 0,37 mg%. Der Serumnormalwert kommt erstaunlich nahe an die Ergebnisse von ZÖLLNER (20) heran, wenn man die Kleinheit unseres Kollektives berücksichtigt.

Von 17 Uratsteinfällen ohne gleichzeitig bestehende Gicht zeigten 6 eine Plasmaharnsäureerhöhung, das sind 35,3 %, von 23 Normalpersonen hingegen nur einer, das sind 4,3 %. Unsere Uratsteinträger mit gleichzeitig bestehender Gicht, Gichtiker und Patienten mit gesteigerter Uratkristallurie, verursacht durch Gicht beziehungsweise chronische myeloische Leukämie, wiesen in der Regel wesentlich höhere Serumharnsäurewerte auf.

Prüft man für unsere 12 männlichen Vergleichspaare die Signifikanz der beiden unterschiedlichen Plasmaharnsäuremittelwerte mit der t-Verteilung für Kleinstichproben, da die klassische Fehlerrechnung (Drei-Sigma-Regel) nicht angewandt werden kann, weil N kleiner als 100 ist, so gilt die geprüfte Mittelwertsdifferenz als statistisch nicht gesichert, da sie weit innerhalb des Zufallsbereichs liegt ( $P =$  grösser als 0,05). Dies beweist allerdings nicht, dass kein Unterschied zwischen den beiden Messreihen besteht. Er ist jedenfalls mit der vorhandenen Anzahl von Bestimmungen nicht nachzuweisen, möglicherweise aber mit grösseren Untersuchungsreihen. Die Tatsache, dass ein Unterschied nur dann als bewiesen gilt, wenn die Wahrscheinlichkeit seines zufälligen Zustandekommens kleiner als 1 zu 100 ist, zeigt die überaus kritische Natur dieses Prüfverfahrens.

Bei unseren Untersuchungen bildet jeder Einzelwert aus der Messreihe der Uratsteinträger mit einem dazugehörigen Einzelwert aus der Messreihe der Normalpersonen ein Paar. Daher können, wenn die vorige statistische Methode für Prüfung von gesicherten Mittelwertsdifferenzen ein negatives Resultat liefert, nicht nur die Einzelwerte, sondern auch die aus jedem Zahlenpaar bestimmten

Differenzen zur statistischen Beurteilung herangezogen werden. Dieser Paartest ergab für unsere 12 männlichen Harnsäuresteinpatienten und dazugehörigen Kontrollpersonen, dass für die Anzahl der Freiheitsgrade in der t-Tabelle die Zufallswahrscheinlichkeit nicht einmal zwischen 5 und 1 % lag, sondern es errechnete sich  $P$  grösser als 0,05. Der zufallsbedingte Unterschied liegt über der Sicherheitsgrenze, er ist nicht signifikant. Durch Vergrößerung des untersuchten Materials kann wahrscheinlich eine Sicherung der Mittel- und Einzelwertsdifferenzen erreicht werden.

Die nach ATSMON (48) für einen Menschen konstante Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin (Tab.4, 5b und Abb.4) beträgt für 19 männliche Normalpersonen 485 mg/die mit einer Standardabweichung von 209 und einem mittleren Fehler des Mittelwerts von 48 mg/die. Wir schlagen deshalb vor, als durchschnittliche tägliche Harnsäureausscheidung im Urin 500 mg/die für Männer mit Normalkost bei der enzymatischen Methode nach ZÖLLNER festzulegen, doch wird es in grösserem Rahmen durchgeführten Untersuchungen vorbehalten sein, die Angaben bei einem grösseren Kollektiv statistisch ausreichen-der zu sichern. Einen Normalwert für Frauen möchten wir wegen der geringen Anzahl der Versuchspersonen noch nicht vorschlagen, obwohl es den Anschein hat, dass er um 450 mg/die liegt. Wie bei der Plasmaharnsäure erreichen Frauen auch bei der Urinharnsäure etwas niedrigere Werte.

Die Harnsäureausscheidung im Urin bei 12 männlichen Uratsteinträgern ohne Gicht ergab 646 mg/die bei einer Standardabweichung von 231 und einer Standardabweichung des Mittelwerts von 67 mg/die, die von 12 zugehörigen männlichen Vergleichspersonen 538 mg/die mit einer mittleren Abweichung von 186 und einem mittleren Fehler des Mittelwertes von 54 mg/die.

Die t-Verteilung und der Paartest lieferten keine statistisch gesicherten Einzel- und Mittelwertsdifferenzen zwischen unseren 12 männlichen Harnsäuresteinträgern ohne Gicht und den dazugehörigen Kontrollpersonen ( $P =$  grösser als 0,05).

Von 17 Uratsteinfällen ohne Gicht hatten 7 eine Erhöhung ihrer täglichen Harnsäureausscheidung über 700 mg/die, das sind 41,2 %, von 23 Normalpersonen nur 2, das sind 8,7 %. Die Uratsteinträger mit gleichzeitig bestehender Arthritis urica und die reinen Gichtiker wiesen in der Regel niedrigere Werte auf.

Die pH-Werte im 24-Stunden-Urin (Tab.3, 5c und Abb.5) bei 12 männli-

chen Uratsteinträgern ohne Gicht und dazugehörigen 12 Normalpersonen wiesen keinen statistisch zu sichernden Unterschied auf, obwohl man aus unseren Ergebnissen annehmen kann, dass der Tagesurin der Uratsteinträger eher saurer ist.

Aus der Abbildung 6 ist zu ersehen, dass es eine deutliche Relation zwischen Harnsäurekonzentration und -ausscheidungs menge im 24-Stunden-Harn gibt; und zwar steigt mit zunehmender Konzentration bei Kranken und Kontrollpersonen die tägliche Ausscheidung.

Mit steigender Harnsäurekonzentration im Serum steigt die täglich ausgeschiedene Menge im Urin bei Normalpersonen und Uratsteinträgern ohne Gicht (Abb. 7).

Die Uratsteinträger mit gleichzeitig bestehender Gicht verhalten sich wie die Gichtiker; Mit steigender Serumharnsäure wird im allgemeinen keine gesteigerte Harnsäureausscheidung in den Urin beobachtet. Literatur darüber ist bei ZÖLLNER (13), NUGENT und TYLER (24), BERLINER und Mitarbeiter (51) und YÜ (52) zu finden.

Eine Abhängigkeit zwischen pH und renaler Harnsäureexkretion wurde nicht gefunden (Abb. 8).

## DISKUSSION

Die prozentuale Beteiligung der Hyperuricämie bei unseren Uratsteinträgern ohne gleichzeitig bestehende Gicht ist grösser als sie von anderen Autoren angenommen wird. Das könnte unter anderem an unserer spezifischeren enzymatischen Methode der Harnsäurebestimmung liegen, bei der -im Gegensatz zu anderen Techniken- keine Harnsäure bei der Eiweisssfällung mitgefällt wird. Wir empfehlen mit dieser Methode eine weitaus grössere Anzahl von nichtgichtigen, von, die Harnsäure in Körperflüssigkeiten unbeeinflussten Uratsteinträgern zu untersuchen, um endgültige Klarheit über die Bedeutung der Hyperuricämie und Hyperuricurie bei den Harnsäuresteinen zu gewinnen.

ATSMON meint, dass die Hyperuricämie allein keine Rolle spielt (53),

erst wenn sie -wie es bei normaler Nierenfunktion der Fall ist- die Hyperuricämie induziert, könnte sie als zusätzlicher lithogener Faktor betrachtet werden.

Hyperuricämie ist bei unseren untersuchten nichtgichtigen Uratsteinträgern wesentlich häufiger zu finden als bei den dazugehörigen Normalpersonen. Genaue Prozentzahlen fehlen -wie schon erwähnt- in der Literatur. ATSMON (54) gibt als tägliche Harnsäureausscheidung, allerdings nur mit der alten FOLINSchen Reduktionsmethode errechnet, für idiopathische Uratsteinträger 645 mg/die und für Normalpersonen 650 mg/die an. Bei unseren Normalpersonen ergeben sich jedoch niedrigere Werte.

Der pH-Wert bei unseren Bestimmungen ist mit Vorbehalt zu betrachten. Trotz Konservierung des 24-Stunden-Harnes tritt eine bakteriell bedingte Alkalisierung ein; die pH-Wertbestimmungen von ATSMON und anderen (55) sind jedoch nur an frisch gelassenen Morgenurinen vorgenommen.

Die Abhängigkeit von Plasma- und Urinharnsäure auch bei Uratsteinträgern ohne Gicht lässt den Schluss zu, dass Normalpersonen und Harnsäuresteinträger erhöhte Harnsäure im Serum, die im Sinne einer "nichtspezifischen chronischen Pyelonephritis" nierenschädigend wirkt, wie BERLINER und andere (51) nachweisen konnten, durch Konzentrationssteigerung der Urinharnsäure, was die vermehrt ausgeschiedene Harnsäure zeigt (Abb. 6), zu kompensieren suchen. Dies ist bei Gichtikern und Uratsteinträgern mit Arthritis urica nicht der Fall und führt deshalb zur Manifestation der Gicht. Bei ihnen lässt eine vermehrte Rückresorption im Tubulussystem der Niere nach NUGENT, TYLER (24), SEEGMILLER (36) und anderen oder, was wahrscheinlicher ist, eine verminderte Sekretion wie BERLINER (51), GUTMAN, YÜ (34, 52), ZÖLLNER (13) und andere aus ihren Untersuchungen an der menschlichen Speicheldrüse annehmen, die Hyperuricämie bestehen; der Weg der ausgleichenden Hyperuricämie ist blockiert.

Bei steigender Plasmaharnsäure nimmt beim Gesunden die Harnsäuresekretion der Glandula parotis zu. Die Schlussfolgerung, dass sich die Niere des gleichen Mechanismus bedient, da alle epithelialen Gewebe den gleichen Harnsäuretransport bewerkstelligen, ist zwingend.

Bei der Gicht mit gleichzeitiger Uratlithiasis führt eine hohe Harnsäurekonzentration in den Tubuli während der Wasserrückresorption zur Bildung von Mikrokristallen und schafft so die Ausgangssituation für die Steinbildung, wie THANNHAUSER (31), ZÖLLNER (13) und andere vermuten.

Bei den Uratsteinträgern ohne Gicht, die eine Hyperuricämie und meistens dadurch eine Hyperuricurie haben, müssen wir eine verminderte Rückresorption oder eine vermehrte Sekretion zur Diskussion stellen. Erst Untersuchungen an der Speicheldrüse Uratsteinkrankter werden endgültig darüber Klarheit bringen, denn mit den jetzigen nierenphysiologischen Methoden sind darüber keine Entscheidungen zu treffen. Von unseren 5 hyperuricämischen idiopathischen Uratsteinfällen zeigten 4, von 12 normuricämischen nichtgichtigen Uratsteinpationen 3 gleichzeitig eine Hyperuricurie. Für die ersteren wurde oben ein Mechanismus angedeutet. Bei den letzteren würde eine gesteigerte Urinharnsäurekonzentration gar nicht erst eine Hyperuricämie entstehen lassen, analog vielen, die Serumharnsäure senkenden Pharmazeutikis, welche die tubuläre Rückresorption hemmen und damit eine Hyperuricurie hervorrufen. Diese bei unseren Untersuchungen vermehrt gefundene Harnsäureausscheidung wird auch von manchen Autoren auf Grund tierexperimenteller Versuche als lithogener Faktor angesehen (56, 57, 58); wie ja auch die zu einer verstärkten Harnsäureausscheidung führenden Krankheiten oder Pharmazeutika relativ häufig zur Steinbildung führen. Ausführliche Literatur darüber findet sich bei ATSMON (59).

Wenn der von vielen Autoren als wesentlich empfundene niedrige pH-Wert bei dieser Steingenese eine Rolle spielt, muss sich der Vorgang im distalen Tubulusapparat der Niere abspielen, denn die endgültige Konzentrierung und pH-Änderung des Harns erfolgen hier. Wahrscheinlich darf man die Steinbildung in die Nacht verlegen, wenn der Urin saurer und die Harnsäurekonzentration am höchsten sind, wie ja auch die Harnsäurekristalle, die nach ATSMON (60) in 89,7 % der nichtgichtigen Uratsteinträger im Gegensatz zu 4,2 % der Normalpersonen auftreten, im Morgenurin am häufigsten zu finden sind. Der frisch gelassene Harn stellt ja an sich schon eine übersättigte Uratlösung dar, wobei der pH-Wert entscheidet, in welchem Verhältnis freie Harnsäure und Urate zueinander stehen.

Diese relativ einfach anmutende Kristallisationstheorie wird durch STAEMMLER (61) gestützt, der auf Grund seiner Untersuchungen angibt, dass bei den organisch kristallinen Konkrementen nach BOSHAMER (62), die keine Matrix aus Mucopolysacchariden besitzen, in die dann je nach Urin-pH durch einen Austauschermechanismus die betreffenden Anionen einwandern, die Übersättigung des Harnes zur Ausfällung der Harnsäure mit Sedimentbildung und Auskristallisation in den Sammelröhren der Niere führt. Sekundär erfolgt die Umhüllung mit Mucoproteinen, worauf dann der Austritt in die Nierenkelche erfolgt.

Beim Harnsäureinfarkt, der auf einer symptomatischen Hyperuricurie bei

Säuglingen und Kleinkindern, seltener bei Erwachsenen, beruht, ist die Ausfällung der Harnsäure in den distalen Sammelrohrabschnitten auch das erste Ereignis und die Umhüllung mit Mucoproteinen erst der sekundäre Vorgang (61).

Die wesentlichste konservative Therapie, die auf einer eiweiss- und purin-armen Diät, Verdünnung und Alkalisierung des Urins beruht, will ja die Harnsäurekonzentration senken und eine bessere Löslichkeit der Urate herbeiführen. Dass sie Erfolge zeitigt, beweist wiederum die Bedeutung der Hyperuricurie als lithogenen Hauptfaktor.

Ein Beispiel aus dem Calciumstoffwechsel bietet sich an: Eine durch Hypercalcämie verursachte Hypercalcurie induziert eine Nephrocalcinose als eine ähnliche Erscheinung wie den Harnsäureinfarkt.

Die idiopathische Hypercalcurie, ein Erscheinungsbild bei Patienten mit hoher renaler Calciumausscheidung ohne erkennbare äussere Ursache, wird durch eine verminderte Calciumrückresorption -gleichzeitig aber mit einer erhöhten gastrointestinalen Calciumresorption- bewirkt. In hohem Prozentsatz ist die idiopathische Hypercalcurie allein für die Calciumlithogenese verantwortlich.

Die glomerulär vollständig filtrierte Harnsäure wird im proximalen Tubulus weitgehend rückresorbiert und im distalen Tubulus aktiv sezerniert (63).

Beim Uratsteineiden ist -wie oben erwähnt- der distale Tubulusapparat der Niere hauptsächlich in Mitleidenschaft gezogen. Also könnte die primäre Ursache in einer Vermehrung der Sekretion liegen. Sie führt zu einer Harnsäurekonzentrationsänderung entlang des Tubuluslumens und damit zur Überschreitung der Löslichkeitsgrenze von Harnsäure im Urin. Die entstehenden intrarenalen Kristallzylinder können bei ihrem Transport durch die ableitenden Harnwege zu-sammensintern und durch Apposition den diagnostizierbaren Uratsteine bilden.

Diese Sekretionserhöhung braucht nur zeitweise eintreten, was die hohe Harnsäurekonzentration während der Nacht beweist, oder kann nach Bildung des Uratsteins schon wieder abgeklungen sein.

Dadurch würde sich auch die angeblich so grosse Anzahl von normuricämischen und normuricurischen nichtgichtigen Harnsäuresteinträgern erklären, die ATSMON (64) dazu veranlasst hat, von einem abnormen Gen zu sprechen, das bei der idiopathischen Harnsäurelithiasis den niedrigen pH und die Ausscheidung von regelwidrigen Mucoproteinen verursachen soll, die dann durch unterstützen-

de Umwelteinflüsse wie gesteigerte Purinzufuhr oder Zellverfall zum Uratstein führen.

Ob diese und andere Tatsachen und Hypothesen ATSMONs auch auf unsere mitteleuropäischen Harnsäuresteinträger zutreffen, bezweifeln wir stark, zumal ja bei seinen beschriebenen Mittelmeeraanrainern Gicht und Uratsteine in weit grösserem Masse anzutreffen sind, so dass eine spezifische Rasseneigenschaft vermutet werden darf.

Weitere in grösserem Rahmen und mit modernen Methoden gewonnene Ergebnisse werden einmal die Harnsäuresteingenesse restlos aufklären. Es gelten FOURMANs Worte (65): "Das Steinproblem wird wohl erst zu lösen sein, wenn Urologen, Internisten und Biochemiker in einer Klinik am selben Patientengut zusammenarbeiten."

## ZUSAMMENFASSUNG

An Hand eigener Untersuchungen mit der enzymatischen Harnsäurebestimmungsmethode nach ZÖLLNER wurden bei 35 % der untersuchten 17 Uratsteinträger ohne gleichzeitig bestehende Gicht und ohne Krankheiten oder Therapie, die den Harnsäurespiegel in den Körperflüssigkeiten nach dem derzeitigen Stand der Literatur beeinflussen können, eine Hyperuricämie und bei 41 % eine Hyperuricurie festgestellt.

Als durchschnittliche tägliche Harnsäureausscheidung im Urin für Männer bei Normalkost wird 500 mg/die vorgeschlagen.

Mit steigender Harnsäurekonzentration im Serum steigt die Harnsäurekonzentration und damit die -ausscheidungs menge im 24-Stunden-Urin bei Normalpersonen und Uratsteinträgern ohne gleichzeitig bestehende Gicht.

Bei den Uratsteinträgern mit gleichzeitig bestehender Gicht war wie bei den reinen Gichtikern trotz erhöhter Plasmaharnsäure keine gesteigerte Harnsäureausscheidung in den Urin zu beobachten.

Die Harnsäurelithogenese im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen wird diskutiert. Es wird als Ursache für die erhöhte Harnsäurekonzentration entlang des Tubuluslumens eine erhöhte Sekretion der distalen Sammelrohrabschnitte der Niere angenommen; sie führt dann zur Ausfällung und Kristallisation der Urate und nach Umhüllung mit Mucoproteinen zum Harnsäurestein.

# L I T E R A T U R

1. Jung, H.P.,      Verh.Dtsch.Ges.Urol.Wien (1963).
2. Taupitz, A.,      Münch.med.Wschr.40, 1883 (1962).
3. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank,  
Uric acid lithiasis, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, 1963, S.154.
4. Abrami, Lichtwitz, Coste und Delbarre,  
zitiert in Atsmon, A., de Vries und M.Frank (3), S.109.
5. Cottet, J.,      Le syndrome biochimique des lithiases urinaires.  
In Handbuch der Urologie, 10.Band. Die Steinerkrankungen, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961, S.420.
6. Keyser, L.D.,    J.Urol.50, 169 (1943).
7. Greene, L.F.,    J.S.C.med.Ass.47, 317 (1951).
8. Muellner, S.R. und B.Sears,  
J.Urol.67, 832 (1952).
9. Mates, J. und V.Krizek,  
Z.Urol.48, 478 (1955).
10. Henneman, P.H., S.Wallach und E.F.Dumsey,  
J.clin.Invest.41, 537 (1962).
11. Melick, R.A. und P.H.Henneman,  
N.Engl.J.Med.259, 307 (1958).
12. Armstrong, W.A. und L.F.Greene,  
J.Urol.70, 545 (1963).
13. Zöllner, N.,      Internist 1, 333 (1960) und  
Moderne Gichtprobleme, Ätiologie, Pathogenese, Klinik,  
In: Erg.inn.Med.Kinderhk., 14.Band. Springer-Verlag,  
Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960).
14. Frank, M., A.Atsmon, G.Yellin, J.Lazebnik und A.de Vries,  
Proceed.Beilison Hosp. 10, 1 (1961).
15. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.110.

16. Serane, J., J. Lederer, H.J. Suby und J.E. Allen,  
zitiert in Atsmon, A., A.de Vries und M. Frank (3),  
S. 110-113.
17. Thannhauser, S.J.,  
in: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoff-  
wechselkrankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957,  
S. 551.
18. Gutman, A.B., Amer.J. Med. 29, 1 (1960).
19. Sorrentino, F., Z. Urol. 52, 281 (1959).
20. Zöllner, N., Z. klin. Chem. 1, 178 (1963).
21. Zöllner, N., Verh. Dtsch. Ges. Urol. Wien (1963).
22. Eggstein, M., Ärztl. Lab. 1, 33 (1958).
23. Wyngaarden, J.B.,  
Metabolism 6, 244 (1957).
24. Nugent, C. A. und F.H. Tyler,  
J. clin. Invest. 38, 1890 (1959).
25. Atsmon, A., A.de Vries und M. Frank (3),  
S. 17.
26. Folin, O., J. biol. Chem. 101, 111 (1933).
27. Zöllner, N., persönl. Mitteilung.
28. Kalckar, H.M. und J. Shafran,  
J. biol. Chem. 167, 429 (1947).
29. Praetorius, E., Scand. J. clin. Lab. Invest. 1, 222 (1949).
30. Liddle, L., J.E. Seegmiller und L. Laster,  
J. Lab. clin. Med. 54, 903 (1959).
31. Thannhauser, S.J.,  
Dtsch. Med. Wschr. 81, 492 (1956).
32. Atsmon, A., M. Frank, J. Lazebnik, S. Kochwa und A.de Vries,  
J. Urol. 84, 167 (1960).
33. Crone, C. und U.V. Lassen,  
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 51 (1956).

34. Gutman, A.B. und T.F. Yü,  
Amer.J.Med.23, 600 (1957).
35. Dubbs, C.A., F.W.Davis und W.S.Adams,  
J.biol.Chem.218, 497 (1956).
36. Popper, H., E.Mandel und H.Mayer,  
Biochem.Z.291, 354 (1937).
37. Bonsnes, R.W. und H.H.Taussky,  
J.biol.Chem.158, 581 (1945).
38. Brod, J. und J.H.Sirota,  
J.clin.Invest.27, 645 (1948).
39. Schirmeister, J., H.Willmann und H.Kiefer,  
Klin.Wschr.41, 878 (1963).
40. Büttner, H., Dtsch.med.Wschr.88, 726 (1963).
41. Elliot, J.S., Sharp, R.F. und L.Lewis,  
J.Urol.81, 339 (1959).
42. Henderson, L.J. und W.W.Palmer,  
J.biol.Chem.17, 305 (1914).
43. Maslow, L.A., J.Urol.35, 674 (1936).
44. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.97.
45. Frank, M., A.de Vries, A.Atsmon und S.Kochwa,  
Israel.Med.J.19, 299 (1960).
46. Cottet, J. (5), S.424.
47. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.99.
48. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.17-27.
49. Schaub, F., P.Braun,  
Schweiz.med.Wschr.91, 39 (1961).
50. Bornschein, H., Die statistische Beurteilung klinischer Ergebnisse. In: Klin.  
Fortschr.Gyn., Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien,  
1954.

51. Berliner, R.W., J.G.Hilton, T.F.Yü und T.J.Kennedy,  
J.clin.Invest.29, 396 (1950).
52. Yü, T.F., L.Berger, S.Kupfer und A.B.Gutman,  
Amer.J.Physiol.199, 1199 (1960).
53. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.162.
54. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.112.
55. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.97.
56. Boyce, W.H., Fed.Proc.18, 1102 (1959).
57. Duncan, H., G.Wakin und L.E.Ward,  
J.Lab.clin.Med.58, 876 (1959).
58. Stutzman, L., Clin.Res.7, 279 (1959).
59. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.21 und 158.
60. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.93.
61. Staemmler, M., Med.Klin.54, 343 (1959).
63. Gutman, A.B., T.F.Yü, L.Berger,  
J.clin.Invest.38, 1778 (1959).
62. Boshamer, K., Therapiewoche 9, 325 (1959).
64. Atsmon, A., A.de Vries und M.Frank (3),  
S.175.
65. Fourman, P., Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten, erweiterte  
deutsche Ausgabe von N.Zöllner, Thieme-Verlag, Stuttgart,  
1963, S.60.

## TABELLEN

TABELLE 1

Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin (mg/die) bei Normalpersonen, an Hand der Literatur zusammengestellt (Nr.: siehe Literaturverzeichnis)

| Methode der<br>Harnsäure-<br>bestimmung                 | Referent    |      | Harnsäure-<br>ausscheidung<br>im<br>24-Stunden-Urin<br>(mg/die) | Hinweise<br>alimentärer<br>Art |
|---------------------------------------------------------|-------------|------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Kolorimetrische<br>Reduktionsmethode<br>nach Folin (26) | Thannhauser | (31) | 200 - 1000                                                      | - -                            |
| "                                                       | Atsmon      | (32) | 651 $\pm$ 222                                                   | Normalkost                     |
| "                                                       | Crone       | (33) | 300 - 600                                                       | "                              |
| "                                                       | Gutman      | (34) | 300 - 600                                                       | "                              |
| "                                                       | Zöllner     | (21) | 420                                                             | "                              |
| Enzymatische<br>Methode (28)                            | Dubbs       | (35) | 583 $\pm$ 81                                                    | niedrige<br>Purindiät          |
| "                                                       | Nugent      | (24) | 527 $\pm$ 91                                                    | Normalkost                     |
| "                                                       | Henneman    | (10) | 926 $\pm$ 260                                                   | hohe<br>Purindiät              |
| "                                                       | Seegmiller  | (36) | 500 - 600                                                       | -                              |
| "                                                       |             |      | 426 $\pm$ 81                                                    | purinfreie<br>Diät             |

TABELLE 2

## Übersicht der untersuchten Patienten

Eine Familienanamnese bezüglich Gicht, Harnsäuresteinen oder auch nur Harnsteinen konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden.

## Kennzeichenerklärung

U = Uratsteinträger ohne gleichzeitig bestehende Gicht

UG = Uratsteinträger mit gleichzeitig bestehender Gicht

KL = Patient mit gesteigerter Uratkristallurie bei gleichzeitig bestehender chronisch myeloischer Leukämie

G = Gichtiker ohne Harnsteine

KG = Gichtiker mit gesteigerter Uratkristallurie

| Nr. | Kennzeichen | Archiv-Nr. | Alter | Geschlecht | Lokalisation           |
|-----|-------------|------------|-------|------------|------------------------|
|     |             |            |       |            | des<br>Harnsäuresteins |
| 1   | U           | 663/63     | 65    | männlich   | Harnblase              |
| 2   | U           | 695/63     | 68    | "          | "                      |
| 3   | U           | 778/63     | 75    | "          | "                      |
| 4   | U           | 780/63     | 68    | "          | "                      |
| 5   | U           | 805/63     | 55    | "          | "                      |
| 6   | U           | /64        | 73    | "          | "                      |
| 7   | U           | 208/64     | 57    | "          | Ureter rechts          |
| 8   | U           | /64        | 30    | "          | "                      |
| 9   | U           | 4205/63    | 43    | "          | "                      |
| 10  | U           | 3236/64    | 53    | "          | "                      |
| 11  | U           | /64        | 72    | "          | Ureter links           |
| 12  | U           | 181/64     | 59    | "          | "                      |
| 13  | U           | /63        | 64    | "          | "                      |
| 14  | U           | 236/64     | 62    | "          | Niere rechts           |
| 15  | U           | 2006/64    | 54    | weiblich   | Niere beiderseits      |
| 16  | U           | 4337/63    | 36    | "          | Niere rechts           |
| 17  | U           | 295/64     | 56    | "          | "                      |
| 18  | UG          | 2379/63    | 49    | männlich   | Ureter rechts          |
| 19  | UG          | 3384/63    | 51    | "          | Niere links            |
| 20  | UG          | 3402/63    | 72    | weiblich   | "                      |
| 21  | KL          | 2059/64    | 33    | männlich   | -                      |
| 22  | KG          | 2197/64    | 64    | "          | -                      |
| 23  | G           | 820/64     | 28    | "          | -                      |
| 24  | G           | 3432/64    | 30    | "          | -                      |
| 25  | G           | 2297/64    | 58    | "          | -                      |

TABELLE 3

Harnsäurekonzentration im Serum mg% (enzymatisch und kolorimetrisch nur bei 12 Uratsteinträgern bestimmt) und pH-Werte im 24-Stunden-Urin bei Patienten (fortlaufende Nummerierung und Kennzeichnung siehe Tab.2) und dazugehörigen Kontrollpersonen, ausgewählt unter den auf S.12 angeführten Bedingungen. Die Serumharnsäure wurde bei den mit verschiedenen Methoden untersuchten Uratsteinträgern nicht an derselben Blutprobe bestimmt.

| Nr. | Harnsäurekonzentration im Serum mg% |                                | pH-Werte im<br>24-Stunden-Urin |                       |     |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----|
|     | Patienten                           |                                | Patienten                      | Kontroll-<br>personen |     |
|     | enzymatisch<br>bestimmt (20) 1)     | nach Folin<br>bestimmt (26) 1) |                                |                       |     |
| 1   | 6,843                               | 4,2                            | 3,504                          | 5,1                   | 5,8 |
| 2   | 5,477                               | 3,6                            | 4,71                           | 5,8                   | 6,4 |
| 3   | 3,54                                | 3,2                            | 2,542                          | 5,8                   | 7,0 |
| 4   | 2,89                                | 2,7                            | 5,95                           | 5,4                   | 5,4 |
| 5   | 4,59                                |                                | 7,05                           | 6,7                   | 5,4 |
| 6   | 5,69                                | 3,5                            | 5,19                           | 6,4                   | 5,8 |
| 7   | 7,251                               | 4,4                            | 3,66                           | 7,2                   | 5,4 |
| 8   | 4,417                               | 2,5                            | 6,4                            | 4,8                   | 6,4 |
| 9   | 9,7                                 |                                |                                | 4,8                   |     |
| 10  | 5,32                                |                                |                                | 5,8                   |     |
| 11  | 6,967                               | 5,1                            | 4,261                          | 6,4                   | 6,7 |
| 12  | 6,067                               | 3,4                            | 4,47                           | 5,8                   | 5,8 |
| 13  | 7,5875                              | 6,1                            | 4,32                           | 5,1                   | 6,7 |
| 14  | 3,938                               | 2,0                            | 5,3                            | 5,4                   | 6,4 |
| 15  | 5,6                                 |                                | 4,9                            | 5,4                   | 6,4 |
| 16  | 9,3                                 |                                | 5,3                            | 5,1                   | 6,4 |
| 17  | 2,93                                | 2,0                            | 3,581                          | 6,4                   | 5,8 |
| 18  | 8,0                                 |                                | 4,3                            | 7,0                   | 5,8 |
| 19  | 8,9                                 |                                | 2,95                           | 5,4                   | 4,6 |
| 20  | 10,832                              |                                | 4,187                          | 5,4                   | 7,2 |
| 21  | 7,05                                |                                | 5,01                           | 5,4                   | 5,4 |
| 22  | 10,25                               |                                | 3,12                           | 6,4                   | 6,7 |
| 23  | 8,47                                |                                | 5,25                           | 5,6                   | 5,8 |
| 24  | 9,51                                |                                | 4,93                           | 5,8                   | 5,4 |
| 25  | 11,2                                |                                | 5,3                            | 5,8                   | 7,0 |

1) Literaturnachweis der beiden Harnsäurebestimmungsmethoden.

TABELLE 4

Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin mg/die bei Patienten (fortlaufende Nummerierung und Kennzeichnung siehe Tab.2) und dazugehörigen Kontrollpersonen, ausgewählt unter den auf S. 12 angeführten Bedingungen

| Nr. | Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin mg/die |                  |
|-----|-------------------------------------------------|------------------|
|     | Patienten                                       | Kontrollpersonen |
| 1   | 800,63                                          | 400,11           |
| 2   | 695,523                                         | 371,24           |
| 3   | 344,733                                         | 530,136          |
| 4   | 777,18                                          | 665,10           |
| 5   | 100,01                                          | 941,0            |
| 6   | 592,0                                           | 730,23           |
| 7   | 546,6                                           | 331,45           |
| 8   | 871,56                                          | 635,14           |
| 9   | 1110,04                                         |                  |
| 10  | 1141,87                                         |                  |
| 11  | 699,4                                           | 573,05           |
| 12  | 703,1                                           | 530,10           |
| 13  | 931,21                                          | 291,72           |
| 14  | 693,5                                           | 462,18           |
| 15  | 556,73                                          | 424,09           |
| 16  | 450,205                                         | 647,655          |
| 17  | 384,84                                          | 376,83           |
| 18  | 686,545                                         | 566,684          |
| 19  | 526,365                                         | 276,17           |
| 20  | 419,125                                         | 160,74           |
| 21  | 1820,106                                        | 579,25           |
| 22  | 366,932                                         | 478,14           |
| 23  | 1005,94                                         | 637,8            |
| 24  | 664,999                                         | 112,7            |
| 25  | 212,47                                          | 98,74            |

## TABELLE 5

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse aus den Tabellen 2-4

### Kennzeichenerklärung

- a = Uratsteinträger ohne gleichzeitig bestehende Gicht, männlich, Nr. 1-14, ohne 9 und 10 (Zahlen aus Tab. 2)
- b = Uratsteinträger ohne gleichzeitig bestehende Gicht, männlich, Nr. 1-14
- c = Uratsteinträger ohne gleichzeitig bestehende Gicht, weiblich, Nr. 15-17
- d = Uratsteinträger mit gleichzeitig bestehender Gicht, männlich, Nr. 18-19
- e = Gichtiker ohne Hamsäuresteine, männlich, Nr. 23-25
- f = Kontrollpersonen, Nr. 1-25  
männlich, Nr. 15, 16, 17, 20 ausgenommen
- g = Kontrollpersonen,  
weiblich, Nr. 15, 16, 17, 20

### Anmerkung

Zu den Uratsteinträgern a-g sind nur die, unter den auf S. 12 angegebenen Bedingungen ausgewählten Kontrollpersonen beigeordnet.

### Formeln

- N = Anzahl der untersuchten Personen
- M = Mittelwert der Einzelwerte
- s = Standardabweichung
- v = Variationskoeffizient
- $s_M$  = Mittlerer Fehler des Mittelwertes

TABELLE 5a

Harnsäurekonzentration im Serum mg% und statistische Auswertung  
(Kennzeichenerklärung und Formeln siehe Tab. 5).

|                       | a      | b      | c      | d     | e     | f     | g     |
|-----------------------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| N                     |        |        |        |       |       |       |       |
| Uratstein-<br>träger  | 12     | 14     | 3      | 2     | 3     |       |       |
| Kontroll-<br>personen | 12     | 12     | 3      | 2     | 3     | 19    | 4     |
| M = mg%               |        |        |        |       |       |       |       |
| Uratstein-<br>träger  | 5,438  | 5,734  | 5,943  | 8,45  | 9,726 |       |       |
| Kontroll-<br>personen | 4,779  | 4,779  | 4,684  | 3,625 | 5,16  | 4,643 | 4,559 |
| s = $\pm$ mg%         |        |        |        |       |       |       |       |
| Uratstein-<br>träger  | 1,5604 | 1,834  | 3,197  |       |       |       |       |
| Kontroll-<br>personen | 1,281  | 1,281  | 0,748  |       |       | 1,169 | 0,659 |
| v = %                 |        |        |        |       |       |       |       |
| Uratstein-<br>träger  | 28,68  | 31,9   | 53,8   |       |       |       |       |
| Kontroll-<br>personen | 26,804 | 26,804 | 15,9   |       |       | 25,18 | 14,45 |
| $s_M = \pm$ mg%       |        |        |        |       |       |       |       |
| Uratstein-<br>träger  | 0,451  | 0,517  | 1,847  |       |       |       |       |
| Kontroll-<br>personen | 0,370  | 0,370  | 0,4323 |       |       | 0,268 | 0,329 |

TABELLE 5b

Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin mg/die und statistische Auswertung  
(Kennzeichenerklärung und Formeln siehe Tab.5)

|                               | a      | b      | c      | d      | e      | f      | g      |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| N                             |        |        |        |        |        |        |        |
| Uratstein-<br>träger          | 12     | 14     | 3      | 2      | 3      |        |        |
| Kontroll-<br>personen         | 12     | 12     | 3      | 2      | 3      | 19     | 4      |
| M = mg/die                    |        |        |        |        |        |        |        |
| Uratstein-<br>träger          | 646,29 | 714,81 | 463,93 | 606,46 | 627,8  |        |        |
| Kontroll-<br>personen         | 538,46 | 538,46 | 482,86 | 421,43 | 283,08 | 484,78 | 402,33 |
| s = $\pm$ mg/die              |        |        |        |        |        |        |        |
| Uratstein-<br>träger          | 230,78 | 237,74 | 86,41  |        |        |        |        |
| Kontroll-<br>personen         | 186,39 | 186,39 | 144,66 |        |        | 209,08 | 199,73 |
| v = $\sigma\%$                |        |        |        |        |        |        |        |
| Uratstein-<br>träger          | 35,5   | 38,3   | 18,6   |        |        |        |        |
| Kontroll-<br>personen         | 34,6   | 34,6   | 29,9   |        |        | 43,12  | 49,64  |
| s <sub>M</sub> = $\pm$ mg/die |        |        |        |        |        |        |        |
| Uratstein-<br>träger          | 66,7   | 73,2   | 49,9   |        |        |        |        |
| Kontroll-<br>personen         | 53,8   | 53,8   | 83,6   |        |        | 48,06  | 201,16 |

TABELLE 5c

pH-Werte im 24-Stunden-Urin und statistische Auswertung

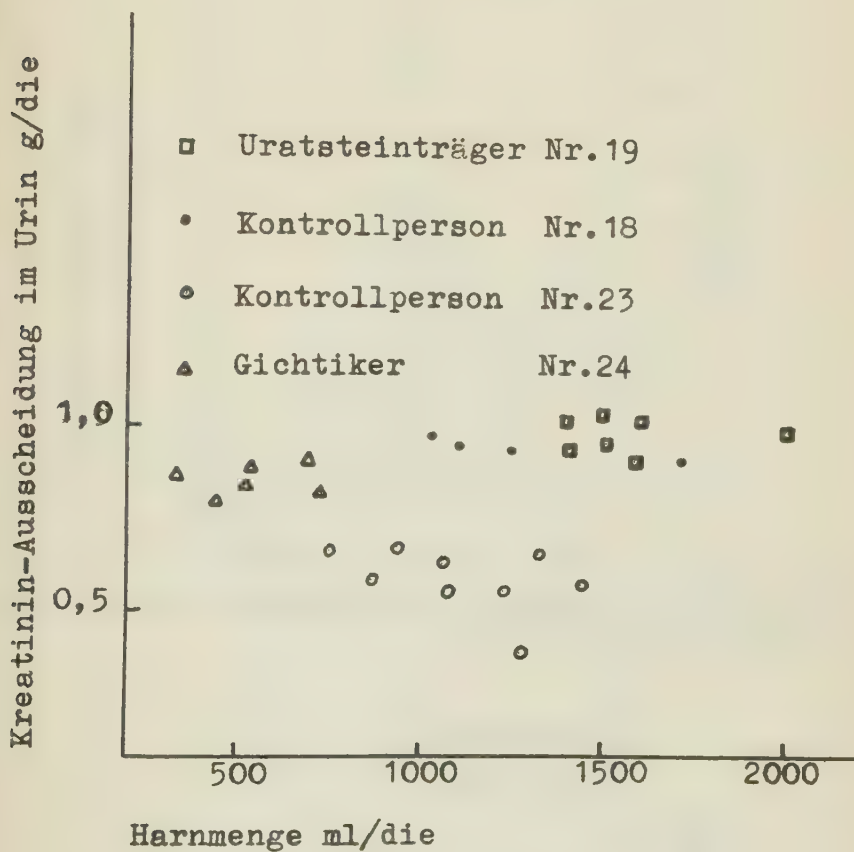
(Kennzeichenerklärung und Formeln siehe Tab.5)

|                   | a     | b     | c     | d   | e    | f     | g    |
|-------------------|-------|-------|-------|-----|------|-------|------|
| N                 |       |       |       |     |      |       |      |
| Uratstein-träger  | 12    | 14    | 3     | 2   | 3    |       |      |
| Kontroll-personen | 12    | 12    | 3     | 2   | 3    | 19    | 4    |
| M = pH            |       |       |       |     |      |       |      |
| Uratstein-träger  | 5,83  | 5,75  | 5,63  | 6,2 | 5,73 |       |      |
| Kontroll-personen | 6,1   | 6,1   | 6,2   | 5,2 | 6,07 | 5,99  | 6,45 |
| s                 |       |       |       |     |      |       |      |
| Uratstein-träger  | 0,73  | 0,72  | 0,68  |     |      |       |      |
| Kontroll-personen | 0,57  | 0,57  | 0,41  |     |      | 0,66  | 0,57 |
| v = %             |       |       |       |     |      |       |      |
| Uratstein-träger  | 12,53 | 12,53 | 13,11 |     |      |       |      |
| Kontroll-personen | 9,29  | 9,29  | 6,64  |     |      | 11,03 | 8,9  |
| $s_M$             |       |       |       |     |      |       |      |
| Uratstein-träger  | 0,21  | 0,19  | 0,39  |     |      |       |      |
| Kontroll-personen | 0,163 | 0,163 | 0,24  |     |      | 0,15  | 0,29 |

# ABBILDUNGEN

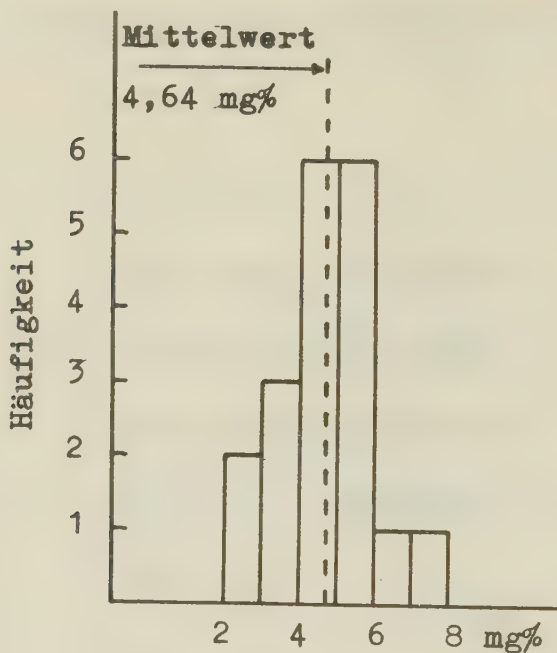
## ABBILDUNG 1

Kreatininausscheidung im 24-Stunden-Urin g/die bei den Patienten 18, 19, 23, 24 (siehe Tab.2)



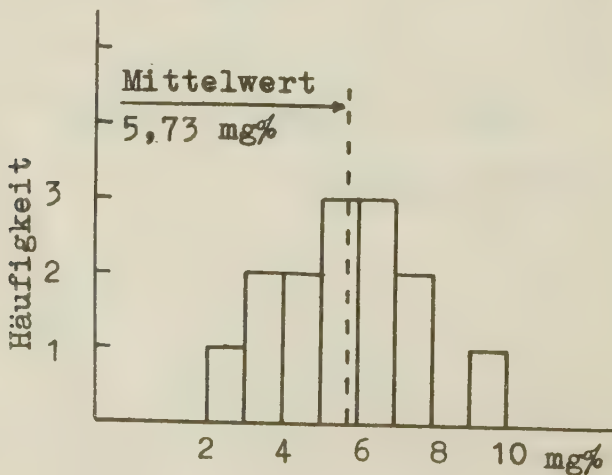
# ABBILDUNG 2a

Häufigkeit von Serumharnsäurekonzentrationen mg% bei 19 männlichen Normalpersonen (siehe Tab.5a)



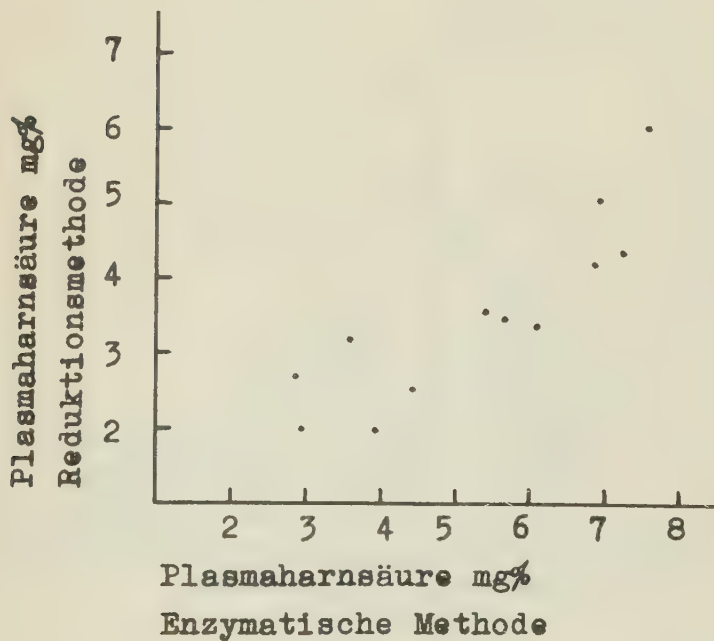
# ABBILDUNG 2b

Häufigkeit von Serumharnsäurekonzentrationen mg% bei 14 männlichen Uratsteinträgern ohne Gicht (siehe Tab.5a)



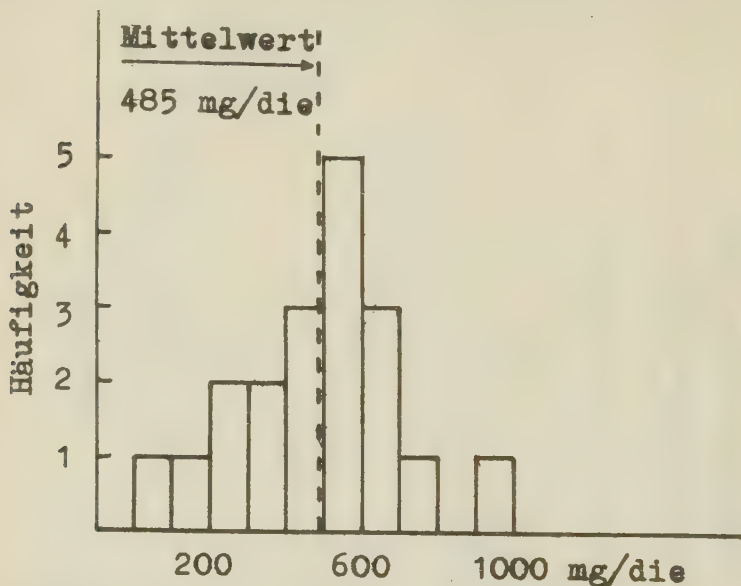
### ABBILDUNG 3

Abhängigkeit der mit der enzymatischen spektrophotometrischen Methode nach ZÖLLNER und der mit der kolorimetrischen Reduktionsmethode von Phosphorwolframsäure nach FOLIN bestimmten Plasmaharnsäure bei 12 Patienten (siehe Tab.3)



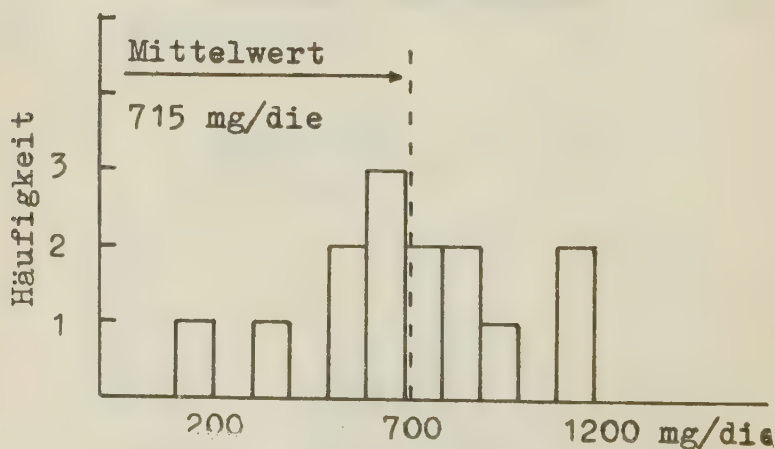
# ABBILDUNG 4a

Häufigkeit von Harnsäureausscheidungen im 24-Stunden-Urin mg/die bei 19 männlichen Normalpersonen (siehe Tab. 5b)



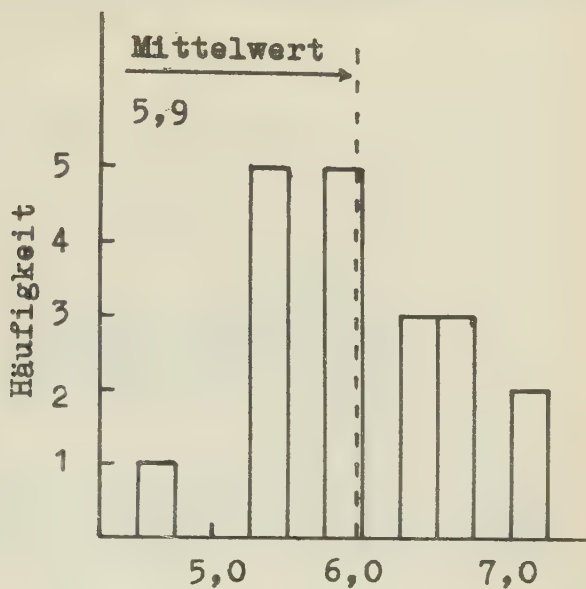
# ABBILDUNG 4b

Häufigkeit von Harnsäureausscheidungen im 24-Stunden-Urin mg/die bei 14 männlichen Uratsteinträgern ohne Gicht (siehe Tab. 5b)



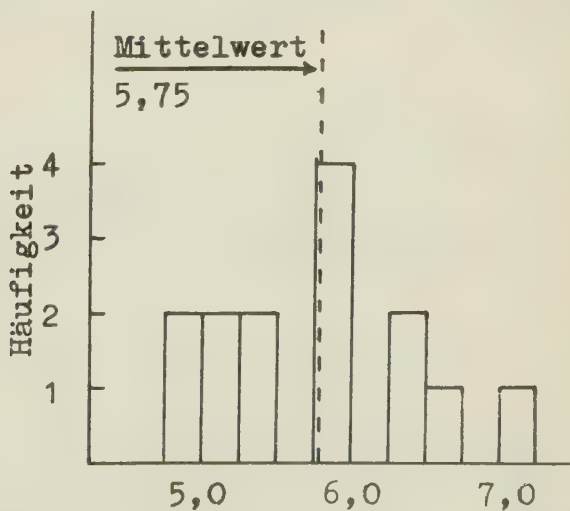
### ABBILDUNG 5a

Häufigkeit von pH-Werten im 24-Stunden-Urin bei 19 männlichen Normalpersonen (siehe Tab.5c)



### ABBILDUNG 5b

Häufigkeit von pH-Werten im 24-Stunden-Urin bei 14 männlichen Uratsteinträgern ohne Gicht (siehe Tab.5c)



# ABBILDUNG 6

Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der Konzentration im 24-Stunden-Urin bei unseren Patienten und Kontrollpersonen (siehe Tab.3)

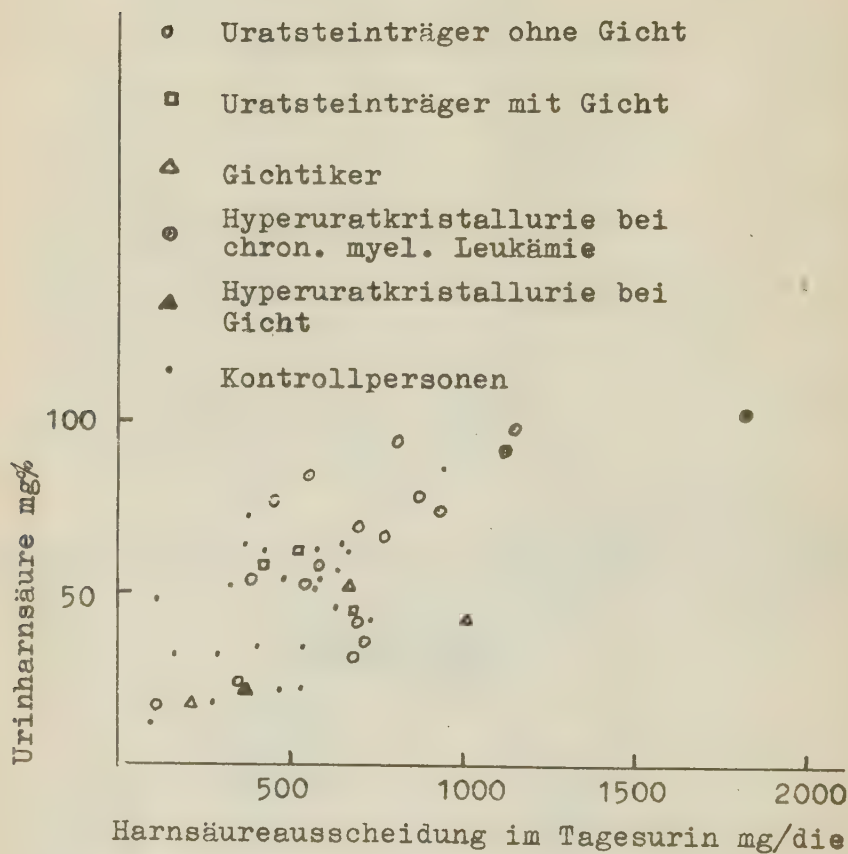


ABBILDUNG 7

Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin von der Plasmaharnsäurekonzentration bei unseren Patienten und Kontrollpersonen (siehe Tab.3 und 4; Zeichenerklärung siehe Abb.6)

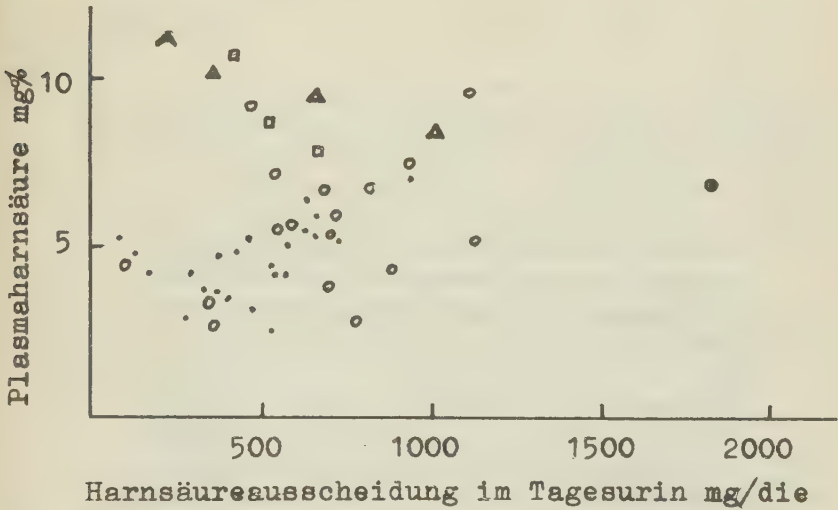
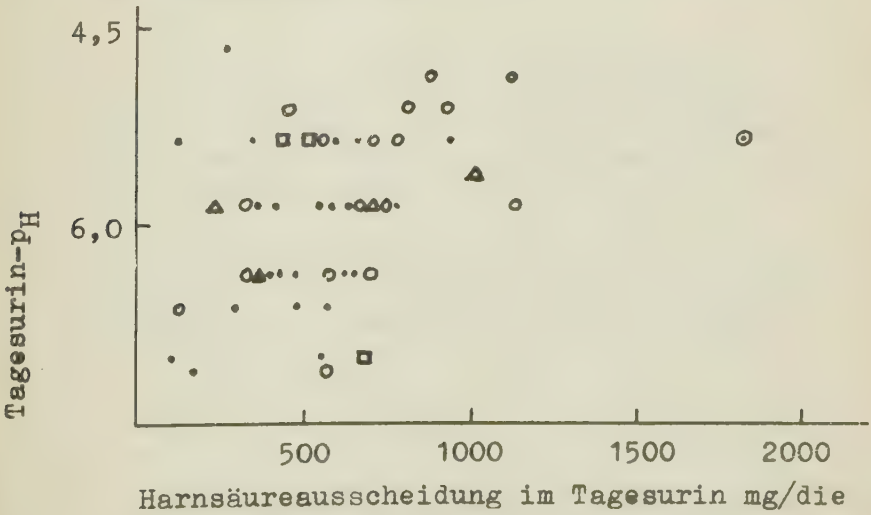


ABBILDUNG 8

Keine Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin vom pH-Wert des 24-Stunden-Urins bei unseren Patienten und Kontrollpersonen (siehe Tab.3 und 4; Zeichenerklärung siehe Abb.6)



Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Möglichkeit, an der Medizinischen Poliklinik der Universität München die für die vorliegende Arbeit benötigten Experimente durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. N. Zöllner für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite, tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

## LEBENS LAUF

Ich, Michael Walter Lührs wurde am 22.11.1940 in München geboren. Meine Eltern sind Professor Dr.med.Walter Lührs, Chefinternist und stellvertretender Ärztlicher Direktor der Robert-Rössle-Klinik, Leiter der Abteilung für experimentelle und klinische Chemotherapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und seine Ehefrau Käthe, geb. Schreiber.

Nach Besuch der Volksschule von 1947 bis 1951 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Alte Realgymnasium in München. Dieses Gymnasium absolvierte ich bis zur erfolgreichen Reifeprüfung am 13.7.1960.

Im Wintersemester 1960 wurde ich auf Grund meines Abiturzeugnisses an der Medizinischen Fakultät der Universität zu München zugelassen. Nach zwei Semestern bestand ich am 23.10.1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung. Im 3.Semester wurde mir auf Grund meines Vorphysikumszeugnisses ein staatliches Vollstipendium zuerkannt. Mit der erfolgreichen Ärztlichen Vorprüfung am 30.4.1963 beendete ich mein vorklinisches Studium.

Durch die persönliche Befürwortung von Prof.Dr.phil.nat., Dr.med. Hermann Eyer, Direktor des Max von Pettenkofer-Institutes für Hygiene und Med.Mikrobiologie der Münchner Universität, wurde mir im Rahmen meines Stipendiums ein Auslandssemester an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Wien gewährt.

Vom Sommersemester 1964 bis zum 11.Semester war ich wieder an der Medizinischen Fakultät der Universität zu München immatrikuliert, wo ich auch mein Studium mit der bestandenen Ärztlichen Hauptprüfung 1966 abschloss.





